Lane Medical Library

Ueber zwei Fälle von paroxysmaler Haemoglobinurie

nebst einigen haematologischen Untersuchungen.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITAT ZU BERLIN

AM 28. APRIL 1896

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

M. H. Berditschewsky

aus Russland.

OPPONENTEN:

Herr cand. med. J. Goetze.
„ cand. med. A. Germant.
„ cand. med. B. Loewenberg.

BERLIN

C. VOGTS BUCHDRUCKEREI (Dr. E. EBERING)

Linkstrasse 16.

Seinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

Zu den Krankheiten, deren Wesen, trotz der grossen Fortschritte der Medizin, trotz eifrigster Forschungen, noch in vielen Einzelheiten dunkel ist, gehört unbedingt die paroxysmale, intermittierende oder periodische Hämoglobinurie.

Noch vor 40 Jahren unterschied man überhaupt nicht die Hämoglobinurie, d. h. das Auftreten des gelösten Hämoglobins im Urin ohne Vorhandensein roter Blutkörperchen von der Hämaturie, d. h. dem Auftreten wirklichen Blutes im Urin. Dressler[1]) war der erste, der im Jahre 1854 einen typischen Fall bei einem $11^1/_2$ jährigen Knaben beschrieb, in dem trotz blutigen Aussehens des Harns keine roten Blutkörperchen im Urin vorhanden waren. Dressler erkannte bei seiner Beobachtung nicht, dass der Farbstoff im Urin Hämoglobin war. Er nannte die Krankheit „intermittierende Albuminurie und Chromaturie." Im Jahre 1865 veröffentlichte Harley[2]) zwei Fälle unter dem Namen „intermittierende Hämaturie." Er war der erste, der erkannte, dass der im Urin gelöste Farbstoff Blutfarbstoff ist und dass der im Urin auftretende Eiweisskörper sich anders wie das Serumalbumin verhält, nämlich dass er im Säureüberschuss löslich ist, dass er also kein Serumalbumin, sondern Hämatoglobulin ist. In demselben Jahre konnte Pavy dasselbe konstatieren. — Die Pathogenese und Symptomatologie der paroxysmalen Hämoglo-

---

[1]) Virchows Archiv Bd. VI 1854.

[2]) Chvostek, Ueber das Wesen der paroxysm. Hämoglobinurie. pag. 2.

binurie hat zuerst Murri[1]) im Jahre 1878 besprochen. Er kam zu der Ansicht, dass sie keine Krankheit sui generis sei, sondern zu verschiedenen Krankheiten hinzutreten könne. In Deutschland war Lichtheim[2]) der erste, der sich mit der Krankheit eingehend beschäftigte und zur Ueberzeugung kam, dass es eine Erkrankung des Blutes sei. Er supponierte eine verminderte Resistenz der roten Blutkörperchen gegen verschiedene Einflüsse, speziell gegen die Kälte. Seitdem häufen sich in der Litteratur die Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie, an die sich zahlreiche, sehr interessante und zum Teil wertvolle Untersuchungen und Experimente anschliessen. Für alle diese Untersuchungen, wie überhaupt für die Einsicht in die Vorgänge der Krankheit sind die Experimente von Ponfick[3]) mit Transfusion von fremdartigem Blute von grundlegender Bedeutung gewesen. Durch seine Experimente hat Ponfick gezeigt, dass die Destruktion der roten Blutkörperchen in den Gefässen vor sich geht, dass sie zuerst zur Hämoglobinämie führt. Der Hämoglobinämie kann sich Hämoglobinurie anschliessen, wenn die Menge des im Blutserum aufgelösten Hämoglobins eine gewisse konstante Grösse erreicht hat; die Hämoglobinurie soll dann auftreten, wenn mehr als $^1/_{60}$ des gesamten Hämoglobins auf einmal frei ins Blut gelangt. „Bleibt das Hämoglobin unter diesem Masse, so bleibt es unserem Blicke entzogen: hineingeschleudert in den Feuerofen des Stoffwechsels, wird es zersetzt, ohne uns wenn auch nur in seinen Schlacken irgendwelche Spur zurückzulassen.“ Ponfick hat ferner gezeigt, dass das gelöste Hämoglobin im Transsudate in verschiedene Gewebe übergeht. So „sah er mehrmals nach direkter, wie indirekter Lammbluttransfusion den Humor aqueus beider Augen schön rubinrot gefärbt, und zwar stets sofort in den beiden Stunden nach Ueberleitung.“ Die mikroskopischen Untersuchungen lehrten, dass diese Rotfärbung „nicht auf

[1]) Dapper. Dissert. Bonn 1887.

[2]) Lichtheim, Ueber period. Hämoglobin. Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1878. No. 134.

[3]) Virchows Archiv Bd. LXII. 1875. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion.

Anwesenheit von roten Blutkörperchen beruht, sondern vom gelösten Hämoglobin in dem Augenkammerwasser."

Boas, Ehrlich, Küssner und Andere, besonders Chvostek haben die Kenntnis dieser interessanten Krankheit in neuer Zeit bereichert, allein es bleibt noch in manchen Punkten das Wesen der periodischen Hämoglobinurie unklar. Aus diesem Grunde darf jeder Fall, der irgend etwas Eigentümliches in seinem Verlaufe und in seiner Erscheinungsweise darbietet, als ein willkommener Beitrag zur Vermehrung unserer Kenntnis der Krankheit betrachtet werden. Mit Rücksicht hierauf möchte ich mir erlauben, zwei Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie, einen aus der III. mediz. Klinik der Kgl. Charité und einen aus der Kgl. Universit.-Polikl. des Herrn Prof. Senator, mitzuteilen, um darauf einige Bemerkungen über die besonderen Eigentümlichkeiten dieser Fälle anzuknüpfen, sowie die angestellten Versuche des Genaueren zu erörtern.

Ehe ich diese Fälle mitteile, möchte ich in aller Kürze einige das Krankheitsbild und die Ursachen der Hämoglobinurie betreffende Bemerkungen vorausschicken, wobei ich der Darstellung von Senator[1]) folge.

Hämoglobinurie tritt ein:

1. Wenn Hämoglobin in hinreichender Menge ins Blut gespritzt ist.

2. Nach verschiedenen experimentellen Eingriffen, welche eine Auflösung der Blutkörperchen bewirken, wie z. B. die Transfusion fremdartigen Blutes, oder selbst nur fremdartigen Serums, Einspritzung von reinem Wasser, Oel, Glycerin, gallensauren Salzen etc.

3. Durch eine Reihe von anorganischen und organischen Giften: chlorsaure Salze, Pyrogallussäure, Phenol, Naphthol und Glycerin, Jodtinktur, Arsen- und Antimonwasserstoff, Schwefelwasserstoff, Schwefelsäure, Salzsäure, Toluylendiamin, Phenylhydrazin, in in den Morcheln (Helvella esculuta) enthaltenes Gift, Nitrobenzol (Filehne), Amyl-

[1]) Senator, Die Erkrankung der Nieren. Heft 1.

nitrit (Hoppe-Seyler), Veratrin (Ehrlich), Sublimat (Ehrlich) und Phenacetin (Krönig).

4. Nach ausgedehnten Verbrennungen und im Gefolge schwerer Infektionskrankheiten (Scharlach, Erysipelas, Typhus, perniciöse Malaria und Tropenfieber, perniciöse Formen von Icterus, Winkels epidemische Hämoglobinurie bei Neugeborenen, Pneumonia crouposa (Kömpel-Dissert. Würzburg 1894).

5. Bei der sogenannten periodischen oder paroxysmalen (intermittierenden) Hämoglobinurie.

Ein typisches klinisches Bild beschreibt Senator in folgender Weise: „Die Anfälle werden häufig durch einen Fieberfrost mit nachfolgender Hitze, wobei Temperatur bis auf 40° C. und darüber steigen kann, eingeleitet. Gleichzeitig treten ziehende Schmerzen im Rücken auf und von da ausstrahlend nach den Schenkeln hin, so wie häufig Erblassen der Haut, später cyanotische Färbung der Fingerspitzen, Zehen, Ohren etc. Auch Müdigkeit, Neigung zum Gähnen, Beklemmungen, Uebelkeit, Schmerzen in den Hypochondrien sind dabei beobachtet worden und zuweilen neuralgische Schmerzen in den Extremitäten. Nicht selten ist auch eine leicht ikterische Färbung der Haut und der Schleimhäute vorhanden. Der Fieberhitze folgt Schweiss mit Nachlass aller subjektiven Beschwerden. Der im Anfall entleerte Urin sieht blutig oder dunkelrotbraun aus, zeigt spektroskopisch Methämoglobin allein oder mit Hämoglobin und mikroskopisch gewöhnlich amorphen Blutfarbstoff in Körnchen und Haufen oder in Cylinderform, zuweilen auch in krystallinischer Form, dagegen gar keine oder ausserordentlich spärliche Blutkörperchen, öfters auch hyaline oder körnige Cylinder, ferner Nierenepithelien, deren Kern auch wohl rot gefärbt ist, und gar nicht selten oxalsauren Kalk in auffallend grosser Menge.“ „An inneren Organen ist ausser einer, übrigens nicht konstanten Milz- und Leberschwellung und allenfalls einem schwachen systolischen (anämischen) Geräusche am Herzen keine Abnormität, welche mit dem Leiden in Zusammenhang gebracht werden könnte, nachweisbar, und in der Zeit zwischen den An-

fällen findet man gar nichts Abnormes oder nur eine mehr oder minder hochgradige Anämie und Schwäche.“ Die Anfälle selbst dauern $^1/_2$ bis mehrere Stunden und wechseln in ihrer Häufigkeit; sie können ausgelöst werden: durch die Kälte, Abschnürung des Fingers, Gehen, Menstruation (J. Wolff), psychische Affekte oder Excesse[1]). Beim männlichen Geschlecht und in mittlerem Alter kommt die Krankheit häufiger vor, doch ist sie auch bei Kindern in den ersten Lebensjahren und jenseits des 50. Lebensjahres beobachtet worden. Nebenbei sei bemerkt, dass paroxysmale Hämoglobinurie nicht selten bei Pferden vorkommt, wie Bollinger in Deutsch. Zeitschr. für Thiermed. B. III 1877 beschrieben hat, und schon Spinola hat gezeigt, dass bei den Anfällen Hämoglobinämie vorhanden ist (nach Bollinger).

Aus der grossen Zahl der in der Litteratur veröffentlichten Fälle sieht man sofort, dass fast keiner von diesen dem obigen typischen Bilde in allen seinen Einzelheiten entspricht, vielmehr zeigen manche von ihnen ganz besondere Abweichungen und Eigentümlichkeiten. Gerade in diesen speziellen Eigentümlichkeiten liegt das besondere Interesse und die Rechtfertigung für die Mitteilung kasuistischer Beiträge.

Die Fälle, an welche ich einige Bemerkungen anknüpfen möchte, waren folgende:

Fall I. Patient, 20jähriger Kaufmann, am 1. Nov. 1895 in die III. med. Klinik der Kgl. Charité aufgenommen, stammt aus einer gesunden Familie. Die Eltern und zwei lebende Geschwister des Patienten sind vollständig gesund, zwei Geschwister sind bald nach der Geburt gestorben. In der Familie ist keine Hämophilie beobachtet worden. In seinem 10. Lebensjahre soll Patient sich im Winter erkältet haben und damals einmal blutiger Urin aufgetreten sein. Der Arzt sagte, er wäre blutarm, und gab ihm diesbezügliche Medikamente. Der blutige Urin soll mittags aufgetreten sein und, so weit sich Pat. erinnern kann, soll er schon abends nicht mehr blutig gefärbt gewesen sein.

Am 26. 10. 95. trat plötzlich nach einem Frost, ohne

[1]) Senator. Die Erkrankung der Nieren pag. 35.

dass Patient eine Ursache anzugeben weiss, blutiger Urin auf. Abends und am nächsten Morgen war der Urin wieder klar. Am Mittag 27. 10. 95. trat wieder ein blutiger Urin auf, abends war er wieder klar, ebenso am nächsten Morgen. Da dieser Zustand bestehen blieb, suchte der Patient 1. 11. 95. die Charité auf. Der Anfall soll in diesen Tagen ungefähr in der Zeit zwischen 1 und 3 Uhr gewesen sein. Patient hat sonst keine Beschwerden, fühlt sich wohl, war die ganze Zeit ausser Bett. Appetit und Schlaf sind ungestört geblieben. Infectio und Potus negatur.

Status praesens 1. 11. 95. Ziemlich kräftig gebauter junger Mann, von gutem Ernährungszustande; Gesichtsfarbe blass; keine Oedeme, keine Exantheme, keine Drüsenschwellungen. An der Innenseite des linken Oberschenkels direkt über dem Condylus int. eine Exostose, die seit 13 Jahren besteht, angeblich nach einem Fall beim Turnen entstanden. Die Pupillen sind mittelweit, reagieren gut auf Licht und Akkomodation. Die Zunge ist wenig belegt, wird etwas zitternd vorgestreckt. Hals bietet nichts Abnormes.

Der Thorax ist gut gewölbt, beiderseits gleich; bei der Atmung bewegen sich beide Thoraxhälften gleichmässig. Ueber der rechten Clavicula ist der Perkussionsschall etwas abgekürzt, sonst überall voll und laut. Die untere Lungengrenze reicht rechts bis zur 6. Rippe. Die Atmung ist überall vesikulär und rein. Die Wirbelsäule grade.

Der Spitzenstoss zwei Querfinger nach einwärts von der Mammillarlinie, die Herzdämpfung normal; der erste Ton über der Spitze unrein, aber ohne Geräusch; der zweite Aorten- und Pulmonalton leise. Puls klein, verhältnismässig gut gespannt, regelmässig, 72.

Das Abdomen weich, wenig gespannt, beim Druck nirgends schmerzhaft. Der untere Leberrand reicht in der Mammillarlinie bis zum Rippenbogen, in der Medianlinie bis zwei Querfinger unterhalb des Processus ensiformis. Die Milz ist an ihrem unteren Pol leicht palpabel.

Der um 3 Uhr gelassene Urin ist braunrot, klar, durchsichtig; die Hellersche Blutprobe fällt positiv aus,

Albumen, mikroskopisch keine roten Blutkörperchen. Gewicht des Patienten 126 Pfund, Temp. 37,0, Puls 72, Atmung 20.

1. 11. Medikation: Extract. fluid. Canadens. 3 mal tägl. 15 Tropfen. Abends Urin hellgelb, klar, ohne Albumen.

2. 11. Urin in allen Portionen hellgelb, klar, frei von Alb., von Sacchar. und Haemoglobin.

3. 11. Urin normal; Milz noch palpabel. Temp. 37,4.

4. 11. Zwischen 12 und 1 Uhr wird der Patient 10 Minuten lang an den unteren Extremitäten stark faradisiert. Nach der Faradisation: Urin hellgelb, klar, kein Albumen, kein Hämoglobin.

5. 11. Um 12 Uhr. Abreibung mit kaltem Wasser. Es tritt kein Anfall ein. Urin klar, hellgelb, Reaktion amphoter; das Gleiche abends.

6. 11. Urin normal. Milz ist fühlbar. Temp. 36,5; Puls 64.

7. 11. Um 6 Uhr morgens schwach hochgestellter Urin, um 9 Uhr hellgelb, mit Stich ins Grünliche. Um 12 Uhr kalte Abreibung. Der hierauf gelassene Urin ist gelblich und trübe, ohne Alb., ohne Hämoglobin. Temp. 36,8; Puls 72.

8. 11. Wiederholte kalte Abreibungen haben keine Hämoglobinurie zur Folge. Milztumor ist undeutlich zu fühlen. Gewicht des Pat. 129 Pfund.

9. 11. Pat. steht auf und bleibt längere Zeit ausser Bett, wird kalt abgerieben. Kein Anfall. Urin normal.

11. 11. Pat. bekommt (bei nasskaltem Wetter) zwischen 10 und 11 Uhr leichtes Frösteln und eigentümliches Gefühl von Ziehen in den Beinen; zwischen 11 und 12 Uhr tritt blutiger Urin auf, der bis $2^1/_2$ Uhr dauert und von da ab heller wird. Abends ist der Urin normal. Während des Anfalles wurde aus der Vena mediana cubiti mittelst einer Hohlnadel Blut entnommen. Das Blut zeigt mikroskopisch nichts Abnormes; starke Tendenz zur Gerinnung; 4 800 000 rote Blutkörperchen. Urin dunkelrot, lackfarbig, enthält Albumen, keine roten Blutkörperchen,

spektroskopisch zeigt er Methämoglobinstreifen. Während des Anfalles Temp. 38,8. Bei der Prüfung des Blutes auf Isotonie nach der Methode von Hamburger zeigt sich, dass in den Röhrchen mit 0,3—0,4% Na Cl-Lösung die über dem Blutkörperchensediment stehende Schicht der Flüssigkeit sich rot gefärbt hat; in den Röhrchen mit 0,5—1,0% ClNa-Lösung blieb die Flüssigkeit ungefärbt. Die Röhrchen 0,3—0,4 enthalten mikroskopisch Blutkörperchenschatten; von 0,6 an beginnen die roten Blutkörperchen zu schrumpfen.

12. 11. Pat. fühlt sich heute sehr wohl, bleibt ausser Bett.

13. 11. Urin morgens strohgelb, klar, ohne Alb. Um 3 Uhr (nasskaltes Wetter) verspürt Pat. ein Frösteln, legt sich sofort zu Bett. Das Frösteln hält $^3/_4$ Stunden an. Um $3^1/_2$ Uhr tritt blutiger Urin auf, der bis $5^1/_2$ Uhr anhält; enthält Alb., Hämoglobin, keine roten Blutkörperchen. Temp. 38,2. Das aus der Vena mediana entnommene Blut schichtet sich im Eisschrank in eine feste schwarzrote und eine helle durchsichtige, flüssige rote Schicht, die Hämoglobin enthält.

14. 11. Urin enthält etwas Albumen. Milztumor undeutlich. Pat. hält Bettruhe ein. Temp. 36,5.

15. 11. Pat. fühlt sich wohl. Urin normal. Gewicht des Pat. 128 Pfund.

16. 11. Dem Pat. wird ein Bein mit einer komprimierenden Binde eingewickelt, es tritt kein Anfall ein. Urin normal; Milz noch leicht palpabel. Temp. 36,5; Puls 60.

17. 11. Urin normal.

18. 11. Ein starker faradischer Strom, durch die Waden und Oberschenkel geleitet, hat bei dem sich ausser Bett befindenden Patienten keine Hämoglobinurie zur Folge. Urin normal. Das aus der Vena mediana entnommene Blut zeigt mikroskopisch normale Geldrollenbildung und normale Blutkörperchen; 4 800 000 rote und 10 760 weisse Blutkörperchen. Isotoniebestimmung liegt zwischen 0,44 und 0,46. In den gefärbten Präparaten (in 1% Formollösung fixiert und mit Ehrlichs Triacidlösung

gefärbt) zeigen die roten Blutkörperchen keine Abnormitäten. Die Zählung ergiebt 42% polynukleäre und 58% mononukleäre Zellen.

19. 11. Morgens früh Temp. 36,6; Puls 52; Urin ohne Alb. Bei plötzlich eingetretenem starken Nebel bekommt Pat. um 9½ Uhr morgens, ohne dass er aus dem Zimmer herausgegangen war, unter leichtem Frösteln einen Anfall. Urin dunkelrot, enthält Albumen, Blutfarbstoff, keinen Gallenfarbstoff, keine Blutkörperchen. 1½ Stunden nach dem Anfall vorgenommene Blutkörperchenzählung ergab: 4 260 000 rote und 6000 weisse Blutkörperchen; sämtliche rote Blutkörperchen haben Anilinfarbe (Methylviolet) aufgenommen. Mikroskopische Untersuchung: Neigung zur Geldrollung vorhanden, ganz geringe Poikilocytose, teils grössere, teils kleinere Blutkörperchen, einige sind deutlich heller. Hämoglobinkörnchen und Blutkörperchenschatten sind nicht zu sehen. Die gefärbten Präparate ergeben nichts Abnormes, speziell ist keine Vermehrung der eosinophilen Zellen zu bemerken. 61% poly- und 39% mononukleäre Zellen. Medikation: Chin. sulfur. 3 mal tägl. 0,5.

20. 11. 8 Uhr morgens, nachdem Pat. 2 Stunden ausser Bett verweilt hat, verspürt er Frösteln. ¾10 Uhr braunroter blutiger Urin; im Urin keine roten Blutkörperchen. Um 12½ Uhr tief braunschwarzer Urin. Um die Nachmittagszeit wurde an der Conjunctiva Sclerae Gelbfärbung beobachtet. Der Anfallsurin enthält: 0,4% Alb., Hämoglobin, keinen Gallenfarbstoff, keine Blutkörperchen. Das Anfallsblut: 3 400 000 rote und 5 800 weisse Blutkörperchen. Bei Blutkörperchenzählung in Kochsalzlösung, mit Methylviolet gefärbt, nahmen sämtliche rote Blutkörperchen Methylvioletfarbe auf. Die Isotoniebestimmung liegt zwischen 0,44 und 0,46. In den Gläschen 0,48 und 0,5 ist Bodensatz vorhanden, doch ist leichte Gelbfärbung der Flüssigkeit aufgetreten. Abends: Urin normal, Temp. 36,6.

21. 11. Urin normal, Reaktion amphoter. Weder in den frischen noch in den gefärbten Präparaten etwas Ab-

normes. Die roten Blutkörperchen nehmen Methylvioletfarbe nicht auf.

22. 11. Es wird angeordnet, im Anfall Amylnitrit zum Einatmen zu geben. Urin normal. In gefärbten Blutpraeparaten 48% poly- und 52% mononukleäre Zellen.

23. 11. Urin normal. Gewicht des Pat. 127 Pfund.

24. 11. Urin normal. Im Blute 55% poly- und 45% mononukleäre Zellen. Temp. 36,7; Puls 64. Wegen des Sausens in den Ohren wird Chinin ausgesetzt.

25. 11. Urin normal. In den gefärbten Praeparaten 53% mono- und 47% polynukleäre Zellen. Blutkörperchenzählung: rote 5100000, weisse 8100. Die roten Blutkörperchen nehmen Methylvioletfarbe auf.

26. 11. 45% mono- und 55% polynukl. Zellen; rote 4100000, weisse 7500.

27. 11. Um 9 Uhr morgens kaltes Fussbad; kein Anfall.

28. 11. Kaltes Fussbad, kein Anfall.

29. 11. Patient bekommt $^1/_2$ Stunde lang ein Bad, das von 36° bis 26° in kurzer Zeit abgekühlt wird. Patient hat im Bade gefroren. Kein Anfall. Subjektives Wohlbefinden. Temp. 37,1; Puls 80.

30. 11. Urin normal. Gewicht des Pat. 128 Pfd.

2. 12. Patient war morgens $^3/_4$ Stunden bei feuchter kalter Witterung (Schneefall) im Garten. Kein Anfall. Nachmittag war Patient wieder $^3/_4$ Stunden im Garten, ohne dass ein Anfall eintrat.

3. 12. Patient war $^3/_4$ Stunden im Garten bei kaltem Wetter und feuchtem Boden, kein Anfall. Temp. 36,2; Puls 92.

6. 12. Patient ist in den letzten Tagen bei dauernd nasskalter Witterung oft mehrere Stunden in den Garten gegangen, ohne dass ein Anfall erfolgte. Eine Tags zuvor vorgenommene Zählung der roten Blutkörperchen zeigte eine schwache Färbung derselben mit Methylviolet. Ein kaltes Fussbad ruft keinen Anfall hervor. Milz noch palpabel.

7. 12. Subjektives Befinden des Patienten gut. Milz noch leicht palpabel. Urin hell, frei von Albumen, von Zucker und Hämoglobin, enthält keine abnormen Bestandteile. Patient wird als derzeitig geheilt auf seinen Wunsch entlassen.

Fall II. Patient, 58jähriger Kaufmann, kam am 28. 3. 1893 in die Behandlung der Kgl. Universitätsklinik für innere Krankheiten. Hereditär nicht belastet, hat 3 gesunde Kinder, seine Frau hat nie abortiert. Als Kind hat Patient nur Masern gehabt, sonst will er bis 1870 stets gesund gewesen sein. Im Jahre 1870 wohnte er in einer sumpfigen Gegend, wo er an Malaria erkrankte. Die Krankheit dauerte 8 Monate; Patient soll damals 3mal täglich 2 g Chinin bekommen haben. Im Jahre 1882 erkrankte er an Gelbsucht, die 5 Monate dauerte; im Jahre 1890 war er den ganzen Winter bis April im Walde beschäftigt, wo er vielen Erkältungen ausgesetzt war. Im Juni 1891 bekam Patient zum ersten Mal, ohne vorangegangenen Frostanfall einen blutigen Urin, der mehrere Tage dauerte. Nach einigen Monaten folgte auf einen Schreck ein neuer Anfall von Schüttelfrost mit blutigem Urin. Patient konnte dabei nichts essen wegen eines Gefühles von Hemmung in Luft- und Speiseröhre, der Anfall dauerte 3 Stunden. Nach der Angabe des Patienten ist eine Erkältung in diesem Falle, wie auch in dem ersten, ausgeschlossen. Nach 2 Tagen bekam Patient wieder einen Anfall, während er den ganzen Tag im Zimmer war. Seitdem wurden die Anfälle seltener. Im Jahre 1892 kam Patient nach Berlin; im Juli bekam er wieder heftige Schüttelfröste mit blutigem Urin und Schmerzen in der Leber- und Milzgegend, so dass er bettlägerig wurde. Er hat in Karlsbad eine Kur durchgemacht, aber ohne wesentlichen Erfolg. Die letzte Zeit bekommt Patient die Anfälle ziemlich oft, jede 1—2 Wochen, manchmal sogar zwei Mal während eines Tages, muss viel Urin lassen, nachts 1—2 Ltr., hat viel Durst, klagt ausserdem über Flimmern vor den Augen, Anfälle von Schwindel mit schnell vorübergehenden Ohnmachtsanfällen. Patient will an sich

während der ganzen Zeit seiner Krankheit folgendes beobachtet haben: a) dass die Wärme auch einen Anfall hervorrufen kann, wie die Kälte; b) dass er nur dann einen blutigen Urin nach dem Schüttelfrost bekommt, wenn er das Gefühl von Würgen und Zusammenschnüren im Halse hat; wenn dieses Gefühlt fehlt, so kommt es nie zur Hämoglobinurie, sogar bei sehr starkem Schüttelfroste. Potus und Infectio negatur. Lues ist nicht nachweisbar.

28. 4. 93. Das Blut ist mikroskopisch normal. Urin: Hellersche Blutprobe positiv, mikroskopisch keine geformten Elemente, spektroskopisch: Oxyhämoglobin.

30. 10. 95. Patient ist kräftig gebaut, gut ernährt, die Haut ist blass, leicht cyanotisch, etwas gelb gefärbt, Cor und Pulmones normal, Leber vergrössert. Urin blutig, rotbraun gefärbt, enthält gelbe Schollen und hyaline Cylinder, keine roten Blutkörperchen. Hellersche Blutprobe positiv, spektroskopisch Hämoglobinstreifen.

30. 12. 95 habe ich den Patienten zu Hause besucht, er hatte einen Anfall, der schon zwei Tage dauerte, und gab an, das dieses Mal das Gefühl vom Würgen im Halse besonders stark war. Urin dunkelrot, von Chokoladenfarbe, enthält Eiweiss, hyaline Cylinder mit Pigmentkörnchen, Blutfarbstoff, keine roten Blutkörperchen. Spez.-Gew. 1020, Reaktion schwach sauer.

Status praesens vom 30. 12. 95. Aelterer Mann von gutem Knochenbau, guter Muskulatur, mässigem Fettpolster; die Haut blass, leicht ikterisch gefärbt, die sichtbaren Schleimhäute deutlich ikterisch. Aeusserlich ist sonst nichts Abnormes, speziell keine Oedeme, keine Drüsenschwellungen. Das Herz ist normal. Ueber den Lungen überall normaler voller Schall und vesikuläres Atmen mit vereinzelten bronchitischen Geräuschen. Die untere Lungengrenze reicht rechts in der Mammillarlinie bis zum oberen Rand der 6. Rippe. Die Leber ist vergrössert, die Milz palpabel.

20. 1. 96 wurde ich vom Patienten gerufen und fand ihn im Bett. Er klagte über starke Schmerzen in der Leber- und Milzgegend, hatte Fieber und vorher Schüttel-

frost und fühlte sich sehr schwach. Das Gefühl von Zusammenschnüren im Halse fehlte. Die Leber und besonders die Milz waren auf Druck sehr empfindlich. Urin war klar, enthielt kein Hämoglobin und nur Spuren von Albumen.

Genauere Untersuchungen des Blutes war bei diesem Patienten nicht ausführbar, da er jede Blutentnahme verweigerte.

Es kann kein Zweifel bestehen, dass es sich hier um zwei Fälle von ausgesprochener paroxysmaler Hämoglobinurie handelt.

Im ersten Fall fanden sich: periodisch auftretende Anfälle mit Schüttelfrost und Fieber, Zittern in den Beinen, rubinroter Urin mit Albumen und spektroskopisch nachweisbarem Methämoglobin, keine Blutkörperchen im Urin, Hämoglobinämie, Milzschwellung, leichter Ikterus und schliesslich vollkommen normales Verhalten des Harns in anfallsfreier Zeit.

Im zweiten Fall fanden sich: anfallsweise auftretende Schüttelfröste unter eigentümlichem Gefühl von Würgen, starkes Fieber, tiefroter Urin mit Albumen und spektroskopisch nachweisbarem Oxyhämoglobin resp. Hämoglobin, keine roten Blutkörperchen im Urin, vergrösserte und schmerzhafte Leber und Milz, ziemlich starker Ikterus und vollkommen normales Verhalten des Urins in anfallsfreier Zeit. Diese Symptome sichern in beiden Fällen die Diagnose auf paroxysmale Hämoglobinurie.

Was die Aetiologie der Krankheit betrifft, so ist sie in dem ersten Falle dunkel geblieben. Bei dem zweiten Patienten ist Malaria als aetiologisches Moment anzusehen. Bekanntlich spielen die Malaria und die Lues eine grosse Rolle in der Aetiologie der paroxysmalen Hämoglobinurie. Wickham Legg (Bartholomews hosp. Rép. London X) fand in der Anamnese seiner Kranken bei $^1/_3$ der Fälle Malaria. Senator erkennt der Malaria eine wesentliche aetiologische Bedeutung zu. Harley[1]) geht so weit, dass er auf Grund der vorhandenen Aehnlichkeit in dem paroxys-

[1]) Chvostek, Ueber das Wesen der paroxysm. Hämogl. Pag. 2.

malen Auftreten beider Krankheiten und auf Grund des Erfolges der Chinintherapie in vielen Fällen, diese Krankheit als eine Modifikation der Malaria betrachtet.

Heinemann[1]) beschreibt einen typischen Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie bei Malaria, der nach konsequenter Behandlung mit grossen Dosen Chinin vollständig geheilt war. Noch viel eklatanter zeigt sich der Zusammenhang zwischen der Lues und der paroxysmalen Hämoglobinurie. Murri[2]) hat bei seinen zwei Patienten, bei denen eine voraufgegangene Syphilis sicher konstatiert war, durch eine energische Schmierkur vollständige Heilung erreicht. Ehrlichs[3]) Patientin, die seit ca. 1 Jahre an heftigen Anfällen von periodischer Hämoglobinurie litt, hatte ausgesprochene Symptome von Lues. Unter antiluetischer Kur schwand mit den syphilitischen Symptomen zugleich die Hämoglobinurie. Schuhmacher[4]) macht im Centralblatt für innere Medizin (1884) auf den Zusammenhang zwischen Lues und Hämoglobinurie aufmerksam und berichtet über einen Fall, bei dem 1 ½ Jahre nach der Infektion mit Syphilis das erste Auftreten der paroxysmalen Hämoglobinurie beobachtet wurde. Im Verlauf einer energischen zweiten antisyphilitischen Kur blieben die Anfälle ganz aus und kehrten nicht wieder, obgleich Patient sich Sommer wie Winter allen Erkältungen und Anstrengungen wie früher auszusetzen hatte. Götze[5]) und Köster[6]) teilten auch ähnliche Fälle mit. Ein interessanter Fall, der in Würzburg in der Leubeschen Klinik beobachtet und von Kömpel in seiner Dissertation erwähnt ist, zeigt auch einen innigen Zusammenhang zwischen beiden Krankheiten. Copemann fand unter 7 Fällen 6 mal eine vorausge-

---

[1]) Virchows Archiv C II, 1874 Pag. 273.

[2]) Boas, Dissert. Halle 1881.

[3]) Zeitschr. f. innere Mediz. Bd. III. Protokoll d. Verhandlung des Vereins für innere Med.

[4]) cf. Kömpel. Dissert. Würzburg 1894.

[5]) Berl. klin. Wochensch. 1887 No. 45.

[6]) Therapeut. Monatsheft. Februar 1893. pag. 54.

gangene syphilitische Infektion. Der von Saundby[1]) mitgeteilte Fall spricht für die Möglichkeit einer hereditären Disposition, da auch der Vater und eine Schwester seines Kranken an denselben Erscheinungen litten. Es liegt mit Rücksicht auf das oben Besprochene nahe, hier an die Möglichkeit einer hereditären Lues zu denken, da Copemann[2]) paroxysmale Hämoglobinurie bei drei Kindern mit Lues hereditaria sah. Von einigen wird als aetiologisches Moment auch Rheumatismus angegeben. (Mackenzie u. a.) Klemperer[3]) sah paroxysmale Hämoglobinurie nach einem sehr schweren Typhus auftreten.

Die Untersuchung des Urins ergab in dem einen Falle (Fall I) nach dem Anfalle Albumen, und zwar war der Urin hell, klar, der Albumengehalt betrug in maximo 0,4%. Die Albuminurie überdauerte den Anfall um 2—3 Stunden. Sie soll in einigen Fällen im Anschluss an einen Anfall 2—3 Tage noch gedauert haben. Leichte Albuminurie, welche sich bei dem ersten Kranken noch am nächsten Tage nach einem heftigen Paroxysmus zeigte, ist wohl als Symptom eines transitorischen Reizzustandes der Nieren durch Ausscheidung grosser Mengen von Hämoglobin bedingt, anzunehmen. Für den Charakter wirklicher, durch das Hämoglobin bedingter Nierenreizung spricht auch der Umstand, dass im Fall II der Nachweis von Cylindern gelang. Vor dem Anfall ist Albumen nie beobachtet worden. Reaktion des Urins war bei dem ersten Patienten amphoter, bei dem zweiten schwach sauer. Dressler fand bei seinen Kranken den Urin schwach sauer, fast neutral, Boas in allen Fällen sauer, „selbst Tage lang sauer", dagegen fand Rosenbach bei seinen Untersuchungen die Reaktion des Harnes stets alkalisch. Es scheint also die Reaktion des Urins bei der paroxysmalen Hämoglobinurie keine bestimmte zu sein und in keiner direkten Beziehung zu der Krankheit selbst zu stehen.

Während man in England geneigt war, die paroxys-

[1]) Chvostek. Pag. 13.
[2]) Ref. Schmidts Jahrbücher 1891, I pag. 50.
[3]) Charité-Annalen 1895.

male Hämoglobinurie auf primäre Erkrankung der Nieren zurückzuführen, ist diese Ansicht in Deutschland schon längst angefochten (Lichtheim, Boas, Cohnheim u. A.) und verworfen worden.

Die bei jedem Anfall zu beobachtende Albuminurie ist als Produkt des Zerfalls der roten Blutkörperchen anzusehen. Senator[1]) sagt: „Albuminurie kann man dadurch erklären, dass durch den massenhaften Untergang roter Blutkörperchen neben dem Farbstoff auch viel Eiweiss ins Blut übertritt und durch Urin zur Ausscheidung kommt (Hämatogene Albumininurie)". Milztumor, Leberschwellung, Ikterus, — die von allenAutoren hervorgehobenen Symptome bei dieser Krankheit, — haben hier auch nicht gefehlt. Milztumor war in beidenFällen bleibender, wie in den meisten bekannten Fällen, während einige (Dapper[2]) u. A.) verschwindende Milztumoren beobachteten: mit jedem Paroxysmus schwoll die Milz an, und bald nach diesen nahm sie wieder ihre normale Grösse an.

Das grösste Interesse beansprucht natürlich die Untersuchung des Blutes, da niemand jetzt mehr zweifelt, dass die Krankheit in einer Erkrankung des Blutes und der Vorgang selbst in einem Austritt des Hämoglobins aus dem Stroma der Blutkörperchen besteht. Dies ist von Lichtheim, dann von vielen Anderen (Ehrlich, Boas, Chvostek) ausgesprochen und zum Teil schon bewiesen. Von grösster Wichtigkeit ist die Frage, ob während oder vor dem Paroxysmus eine Hämoglobinämie besteht, ob der Zustand der roten Blutkörperchen dazuVeranlassung giebt.

Die erste Frage ist insofern von Wichtigkeit, als das Vorhandensein von Hämoglobinämie beweist, dass die Destruktion der roten Körperchen innerhalb der Gefässe stattfindet. In der That wurde verschiedentlich bei dieser Krankheit Hämoglobinämie nachgewiesen. Die während des Anfalles bestehende Hämoglobinämie wurde zuerst im Jahre 1879 von Küssner[3]) beobachtet, indem er das

[1]) Senator, Die Erkrankung der Nieren Heft I. Pag. 38.

[2]) Dissertation Bonn 1887.

[3]) Deutsche mediz. Wochenschrift No. 37. 1879.

Serum des Schröpfkopfblutes rubinrot fand, das spektroskopisch Absorptionsstreifen von Hämoglobin zeigte. Diese Thatsache wurde auch von Anderen (Ehrlich, Boas, Heinemann, Chvostek u. A.) bestätigt, von einigen vermisst (Rosenbach u. A.). Fleischer[1]) fand sogar den Inhalt einer Zugpflasterblase rot gefärbt. Bei unserem ersten Patienten wurde im Anfallsblute Hämoglobinämie nachgewiesen. Es wurde dem Kranken mittelst einer Hohlnadel unter aseptischen Kautelen aus der durch leichte Digitalkompression zum Anschwellen gebrachten Vena mediana cubiti in der Weise Blut entnommen, dass es direkt in ein vollständig reines Röhrchen kam, das sofort auf Eis gestellt wurde. Die helle, durchsichtige, rote, über dem Blutkuchen stehende Serumschicht zeigte spektroskopisch Hämoglobingehalt. Ob es eine paroxysmale Hämoglobinurie ohne vorangehende Hämoglobinämie giebt, ist sehr zweifelhaft, aber doch nicht mit Sicherheit zu leugnen, da bei einfacher Hämoglobinurie nach schweren Infektionskrankheiten, ebenso im Verlaufe akuter oder chronischer Nephritis Hämoglobinämie bisher noch nie nachgewiesen war (Senator).

Dass andererseits Hämoglobinämie zur Hämoglobinurie führt und dass sie dazu eine gewisse Grenze erreichen muss, hat schon Ponfick hervorgehoben. „Der Organismus kann sich des freigewordenen Hämoglobins entledigen, ohne dass es zur Hämoglobinurie kommt. Es werden nämlich die aus der Zerbröckelung der roten Blutkörperchen hervorgegangenen Schlacken von der Milz aufgenommen, wodurch eine Milzschwellung, der „spodogene“ Milztumor Ponficks entsteht, bis die Verarbeitung der Trümmer vollendet ist. Der hierbei frei werdende oder gleich im Blute gelöste Blutfarbstoff wird von der Leber zur Gallenfarbstoffbereitung verwendet. Hämoglobinurie tritt erst ein, wenn die Thätigkeit der Milz und Leber zur Verarbeitung des im Blute frei gewordenen Hämoglobins nicht ausreicht“ (Senator[2]). Dass bei einem Anfalle

[1]) Berl. klin. Wochenschrift 1881. No. 47.

[2]) Die Erkrankung der Nieren. Pag. 37.

alle Symptome (Schüttelfrost, Fieber, Kreuzschmerzen, Ziehen in Gliedern, Schmerzen in Leber- und Milzgegend) vorhanden sein können, ohne dass die eigentliche Hämoglobinurie auftritt, zeigen diejenigen Fälle, die Lichtheim als „abortiver Paroxysmus“ bezeichnet. Unser zweiter Patient hat am 20. 1. 96 auch einen solchen abortiven Paroxysmus dargeboten. Wäre es gelungen, in einem solchen abortiven Paroxysmus Hämoglobinämie nachzuweisen, so wäre man ausser Zweifel, dass die Hämoglobinämie das primäre ist und dass sie (Lichtheim, Boas), nicht aber die abnorm Nierenreizung und die abnorme Funktion der Niere (Rosenbach) die allgemeinen Symptome eines Paroxysmus bedingt.

Hierfür spricht auch bis zu einem gewissen Grade der Umstand, dass das Hämoglobin meist erst $^1/_2$—3 Stunden nach Beginn der ersten Erscheinungen des Anfalls im Urin erscheint. In unserem ersten Fall trat es meist $^1/_2$ bis 1 Stunde nach dem Frost auf. Die Anfälle traten immer mit gewissen stets gleichen Prodromen auf. Ehe der Anfall begann, hatte der Patient ein ängstliches Gefühl, eine Beklommenheit, Ziehen in den Beinen. Diese Symptome gingen etwa $^1/_2$ bis 1 Stunde dem eigentlichen Frostanfall vorauf. Nach dem Frostanfall hatte er Fiebererscheinungen; einmal war die Temperatur 38,8° C. und Patient fühlte sich 2—3 Stunden ausserordentlich unwohl. Eine halbe Stunde bis eine Stunde nach Beginn des Frostes zeigte der Urin für gewöhnlich eine rote Färbung, die $2^1/_2$ bis 3 Stunden anhielt. Die meisten Autoren (Ehrlich, Boas, Chvostek) sind jetzt der Meinung, dass bei dem Paroxysmus die Hämoglobinämie das primäre sei, und dass es sich, wie zuerst Lichtheim ausgesprochen hat, bei der periodischen Hämoglobinurie um eine Erkrankung des Blutes, um eine verminderte Resistenzfähigkeit der roten Blutkörperchen handele.

„Beginnen wir mit der Frage, warum sich die roten Blutkörperchen im Blutserum nicht auflösen, so leuchtet ohne weiteres ein, dass dies nur dadurch geschehen kann, dass das Hämoglobin der Blutscheibe, das ja im Serum leicht löslich ist, von diesem durch eine diffusionsver-

hindernde Membran getrennt ist.“[1]) Ehrlich[2]) betrachtet das Diskoplasma — das Stroma der roten Blutkörperchen — als ein lebendes Protoplasma und schreibt ihm die Fähigkeit zu, weder das Hämoglobin heraustreten noch fremdartige Stoffe eindringen zu lassen. Wenn das Diskoplasma abstirbt resp. in einem Schwächezustand sich befindet, verliert es diese Fähigkeit, und dann kann es leicht zur Auflösung der roten Blutkörperchen kommen. Ferner konstatierte Ehrlich, dass alle Gifte, die auf die roten Blutkörperchen auflösend wirken, auch auf das lebende Protoplasma tötenden Einfluss besitzen. Mir ist es bei der Blutkörperchenzählung aufgefallen, dass im Anfallsblute sämtliche roten Blutkörperchen sich unter geeigneter Behandlung tiefblau färben liessen. Die Blutkörperchenzählung machte ich, wie es üblich ist, mit 0,6 pCt. Kochsalzlösung, zu der einige Tropfen Methylviolet hinzugesetzt wurden; jedes Mal verfloss dieselbe Zeit zwischen der Blutentnahme und der Zählung — 3—5 Minuten. — In anfallsfreier Zeit konnte ich diese Färbung der roten Blutkörperchen nur zwei Mal (25. 11. u. 5. 12.) konstatieren. Dieser Befund veranlasste mich, noch genauer die Litteratur nachzusehen.

Ehrlich sagt im oben angeführten Artikel: „je mehr das Diskoplasma entartet ist, desto intensiver färbt es sich mit Hämatoxylin und Methylenblau; und je intensiver die blaue Färbung ist, desto geringer ist der Hämoglobingehalt der Zellen.“ „Dann ist eine Entartung der roten Blutkörperchen durch Methylenblau zu konstatieren.“

Diese ist dadurch charakterisiert, dass sich Stroma resp. gewisse Abschnitte desselben diffus bläulich färben. Diese Entartung der Erythrocyten ist im Blute von Malariakranken durch Favre und Celli konstatiert und charakteristisch für Malaria erklärt worden, während Ehrlich diese Veränderung bei verschiedenen Krankheiten gefunden

[1]) Ehrlich, Zur Physiologie und Pathologie der Blutscheiben. Charité-Annalen. Bd. X. 1885.

[2]) ibidem.

hat. Maragliano[1]) hat mit Methylviolet die Resistenz der roten Blutkörperchen geprüft und kam zu folgenden Resultaten: „Aus meinen diesbezüglichen Untersuchungen geht hervor, dass je mehr sich ein Blutkörperchen einem normalen nähert, um so weniger färbt es sich; je mehr sich degenerative Vorgänge bemerkbar machen, um so geringer wird die Resistenz gegen die Farbe, und so wird ein Blutkörperchen, welches das Hämoglobin verloren hat und granuliert aussieht, gänzlich von der Farbe durchdrungen.“ Unter den Krankheiten, bei denen die roten Blutkörperchen schwer geschädigt sind, nennt er 1) chronische Affektion, unter denen Lues und Tuberkulose die schwerste Resistenzverminderung bewirken und 2) chronische Leberkrankheiten. Fieber beeinflusst nach Maragliano die Resistenz in einem erkennbaren Masse nicht.

Auf Grund der obengenannten Untersuchungen von Ehrlich und Maragliano glaube ich berechtigt zu sein, anzunehmen, dass die roten Blutkörperchen bei unserem ersten Patienten während der Anfälle sowie in anfallsfreier Zeit in einem gewissen Grade von Schwächezustand waren und im Vergleich zu Blutkörperchen eines normalen Blutes verminderte Resistenz gegen das Eindringen von Fremdstoffen zeigten. Das wurde also auch am 5. 12., d. h. nachdem Patient zwei Wochen keine Anfälle mehr hatte und im ganzen sich gesund und wohl fühlte, konstatiert.

Die Frage, ob die roten Blutkörperchen der an paroxysmaler Hämoglobinurie Leidenden irgendwelche Resistenzverminderung zeigen, wurde schon lange aufgeworfen und schon Lichtheim nahm an, dass eine solche gegen die Kälte bestehen muss. Doch Ehrlich, Boas, Chvostek u. A. konnten durch verschiedene Versuche nicht nachweisen, dass eine verminderte Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen gegen die Kälte bestehe. Chvostek[2]) ist es nur gelungen nachzuweisen, dass die roten Blut-

[1]) Maragliano, Ueber die Resistenz d. rot. Blutkörp. Berl. klin. Wochensch. 1887. No. 43. Pag. 799.

[2]) Ueber das Wesen der paroxysm. Hämogl. pag. 61.

körperchen sich weniger resistent gegen mechanische Einflüsse, als normale zeigen. Boas[1]) konnte in einem seiner Versuche unter dem Mikroskop beobachten, dass bei seinem Kranken die roten Blutkörperchen verminderte Widerstandsfähigkeit gegen den elektrischen Strom, als normale besitzen. Behufs Prüfung der Resistenzfähigkeit der roten Körperchen wurden auch in der III medizinischen Klinik des Herrn Prof. Senator Versuche angestellt. Es wurde nach der von Hamburger[2]) angegebenen Methode verfahren. Reagenzgläschen mit Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration, von der Konzentration 3,8 pro mille beginnend, jede folgende um 0,2 pro mille stärker, bis zur Konzentration 6 pro mille, wurden hergestellt. Direkt aus der Vena mediana mittelst einer Hohlnadel liess man in jedes Reagenzglas zwei Tropfen Blut fallen. Die Reagenzgläschen wurden auf Eis gebracht und blieben dort 24 Stunden stehen. Die 0,44% Kochsalzlösung war im Stande aus den roten Blutkörperchen das Hämoglobin zur Diffusion zu bringen. Die 0,46 % Kochsalzlösung vermochte es nicht. Die roten Blutkörperchen unseres Kranken zeigten bei diesem Prüfungsmodus, wie während des Anfalles und auch in anfallsfreier Zeit keine verminderte Resistenz gegenüber dem Blute eines gesunden. Zu denselben Resultaten kam auch Chvostek[3]) in seinen Versuchen auf Isotoniebestimmung.

Die Alkalescenz des Blutes wurde von Herrn Dr. Strauss nach der Methode von Löwy bestimmt. Er fand einen Wert von 354, der ziemlich dem normalen Verhalten, wenigstens der oberen Grenze physiologischer Verhältnisse entspricht.

Bei mikroskopischen Untersuchungen des Blutes ist es nicht gelungen, eine Spur von Auflösungsformen der roten Blutkörperchen nachzuweisen, wie sie zuerst von Ponfick und dann von Anderen beobachtet wurden. Nur geringe Poikilocytose und einige deutlich hellere Blut-

[1]) Dissertation.

[2]) Limbeck, Pathologie des Blutes.

[3]) Ueber das Wesen der paroxysm. Häm. Pag. 57.

körperchen zeigten, dass das Blut nicht vollkommen normal war. Auch Lichtheim und Küssner haben die Destruktionsformen der Blutkörperchen im Blute vermisst.

Was die Zahl der Blutkörperchen betrifft, so ergab sich: in anfallsfreier Zeit durchschnittlich 4366000 Erythrocyten und 7865 weisse Blutkörperchen, also keine Leukocytose, dagegen relative Vermehrung der mononukleären Leucocyten (51 % mono- und 49 % polynukleäre). Dasselbe hat auch Chvostek[1]) gefunden. Im Anfallsblute zeigte sich im Fall I eine Verminderung der Zahl der roten und weissen Blutkörperchen — im Durchschnitt 3153000 und 5900. Dies steht in Uebereinstimmung mit einem Befund von Copemann, der ein Absinken der Erythrocytenzahl um 129—824000 im Anfalle vorfand; und Götze[2]) fand nach den Anfällen nie mehr als 1800000 im cmm, während der betreffende Patient nach einigen anfallsfreien Tagen schon 2500000 rote Blutkörperchen und nach erfolgter Heilung seines Leidens 4000000 zeigte.

Was das Auftreten der Anfälle selbst betrifft, so glaubte man früher, dass sie nur unter dem Einfluss der Kälte entstehen können. Lichtheim[3]) sagt: „Dass die Zahl der Anfälle in einem gewissen Verhältnisse steht zur Temperatur der Luft, ist unverkennbar; die Krankheit macht ihre Anfälle nie in der Nacht und am Tage auch dann nur, wenn die Patienten ausser Bett sind; sie ist gebunden an den Winter und pausiert im Sommer so konstant, dass ein englischer Autor (Hassal) sie als Winterhämaturie beschrieben hat.“ Murri nennt sie auch „Emoglobinuria da freddo“. Zu derselben Ansicht kam auch Rosenbach[4]), indem er zuerst bei einem Kranken mit paroxysmaler Hämoglobinurie im Sommer durch ein kaltes Fussbad einen Anfall hervorzurufen vermochte.

Unser zweiter Patient bietet in dieser Beziehung eine interessante Ausnahme. Die Krankheit brach bei ihm

[1]) Ueber d. Wesen der paroxysm. Haemogl. Pag. 71.
[2]) Berl. klin. Wochensch. 1884. No. 45.
[3]) Vollkmanns Samml. klin. Vortr. No. 134. Pag. 1158.
[4]) Berl. klin. Wochensch. 1880. No. 10.

im Sommer aus (Juli 1891. Der Kranke wohnte damals in Süd-Ungarn); dann zum zweiten Mal wurden die Anfälle durch einen psychischen Einfluss (Schreck) hervorgerufen, und dann wieder nach einer längeren Pause im Juli 1892, also wieder im Sommer. Ausserdem giebt der Kranke an, dass überhaupt starke Hitze einen Paroxysmus ebenso hervorrufen kann, wie die Kälte.

Bei dem ersten Kranken wurden verschiedene Versuche in Bezug auf die Möglichkeit, einen Anfall auszulösen, aufgestellt. Es wurden vier Mal (einen Tag wiederholte) kalte Abreibungen, vier Mal kalte Fussbäder gemacht, mehrere Male liess man den Patienten bei feuchtem kalten Wetter längere Zeit im Garten spazieren gehen, trotzdem erfolgte nie nach Anwendung der Kälte ein Anfall. Mit Rücksicht auf die Auflösung der roten Blutkörperchen durch einen elektrischen Strom (Rollet und Neumann) und den oben erwähnten Versuch von Boas, der darauf hindeuten kann, dass die roten Blutkörperchen bei der paroxysmalen Hämoglobinurie weniger widerstandsfähig gegen elektrische Ströme sind, wurden die unteren Extremitäten des Kranken zweimal stark faradisiert, auch ohne dass der Patient darauf mit einem Anfall reagierte. Festes Umschnüren eines Beines mit einer komprimierenden Binde nach Art des einfachen Abbindens eines Fingers führte auch zu einem negativen Resultat. Doch blieb bei unserem ersten Kranken unverkennbar, dass bei jedem bedeutenden Witterungswechsel ein Paroxysmus auftrat, ohne dass er das Zimmer verliess. Dass ausser der Kälte noch andere Momente einen Anfall auslösen, zeigen mehrere in der Litteratur bekannte Fälle. Dickinson teilt in Clinical. Transact. Vol. XXVII drei Fälle mit, in welchen kurz vorübergehende Hämoglobinurie bei jungen Männern nach Muskelanstrengungen eintrat. Aehnliche Fälle finden wir bei Fleischer[1]), Strübing[2]), Bollinger[3]) und Köster[4]).

[1]) Berl. klin. Wochensch. 1881. No. 47.
[2]) Chvostek. Pag. 22.
[3]) ibidem. Pag. 31.
[4]) Therap. Monatsheft. 1893. Febr. Pag. 54.

In dem letzten Falle (Köster) konnte nur das Gehen, sogar im warmen Zimmer, einen Paroxysmus auslösen, während Eintauchen der Hände oder der Füsse 10 Minuten lang in eiskaltes Wasser immer ohne Erfolg blieb. Dasselbe konstatierte auch Strübing bei seinem Kranken, dagegen vermochten heftige Gemütsbewegungen, wie es auch bei unserem zweiten Kranken einmal der Fall war, einen Anfall auszulösen. Strauss[1]) weist mit Rücksicht auf diese Erscheinung, sowie mit Rücksicht auf den zeitlichen Eintritt der Fälle (vormittags zwischen 10 und 11 bezw. 9 und 10) auf die Aehnlichkeit hin, welche die paroxysmale Hämoglobinurie mit der intermittierenden, cyclischen Albuminurie besitzt, insofern hier das Maximum der Albumenausscheidung vorzugsweise in den Vormittagsstunden zwischen 10 und 11 oder in der Nachmittagszeit zwischen 3 und 5 zu sein pflegt. Von Interesse ist, dass weder Strübing noch Köster einen Schüttelfrost und Temperatursteigerung bei ihren Kranken beobachtet haben. Strübing konnte im Anfallsblute deutlich Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen und Hämoglobinämie nachweisen und nimmt daher wegen des Fehlens des Fiebers an, dass die Auflösung der roten Blutkörperchen bei seinem Kranken langsam erfolgen müsse.

Trotz der zahlreichen Beobachtungen und Untersuchungen der Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie bleibt man über das Wesen der Krankheit und über die Ursache jedes einzelnen Anfalles noch ziemlich im Dunkeln. Die meisten Beobachter nehmen jetzt an, dass bei den Individuen, die an paroxysmaler Hämoglobinurie leiden, eine Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen gegen äussere Einflüsse bestehe. Diese verminderte Resistenz kann durch vorangegangene Krankheiten, spez. Lues, Malaria, Rheumatismus, verschiedene akute Infektionskrankheiten, Neubildungen etc. erzeugt werden. Zuerst nahmen Popper, dann Mackenzie und Murri an, dass bei der verminderten Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen vasomotorische Einflüsse eine Rolle spielen,

[1]) Berl. klin. Wochensch. 1896. No. 15.

die als das auslösende Moment der Anfälle anzusehen seien. Chvostek[1]) meint, indem er auch eine verminderte Resistenz der Blutkörperchen annimmt, „dass es unter dem Einflusse der Kälte zu einer abnormen Kontraktion der peripheren Gefässe mit konsekutiver Drucksteigerung in den inneren Organen kommt, die die ganze Zeit des Anfalls bis zu der Zeit, zu welcher das subjektive Gefühl von Wärme auftritt, anhält. Während dieser Zeit findet die Destruktion der roten Blutkörperchen statt.“ Die Destruktion der Blutkörperchen soll nach Chvostek auch hier in erster Linie durch mechanische Einflüsse bedingt sein, die gleichzeitige Anwendung von Kälte erscheint ohne Einfluss auf die Art und Intensität der im Blute sich abspielenden Vorgänge.[2]) Andere sind mehr geneigt, einen Einfluss verschiedener toxischen Agentien anzunehmen. Strübing glaubt, dass in seinem Falle eine vermehrte CO_2 des Blutes, durch Verlangsamung des Blutstromes im Schlafe (die Anfälle traten nur nachts auf) bedingt, ein auslösendes Moment für die Anfälle sei. Dieselbe Bedeutung schreibt Dickinson[3]) der Anhäufung von CO_2 im Blute bei Muskelanstrengung zu. Chvostek spricht auch dem vermehrten CO_2gehalt einen geringen Einfluss auf die Auflösung der roten Blutkörperchen bei der paroxysmalen Hämoglobinurie zu. Ehrlich[4]) meint: „Wir müssen, falls wir eine direkte frigodische Blutkörperchentötung ausschliessen, notwendigerweise annehmen, dass die Gefässwände unter dem Einfluss der Kälte bei spezifisch disponierten Individuen Agentien (Fermente?) produzieren, die das Diskoplasma schädigen und die Lösungserscheinungen bedingen“. Senator[5]) sagt: „Für die Hämoglobinurie bei schweren Infektionskrankheiten ist man geneigt, die Zerstörung bezw. die Auflösung der roten Blutkörperchen, den Infektionserregern, den Mikroben oder ihren Stoffwechsel-

[1]) Ueber das Wesen der paroxysm. Hämogl. pag. 91.
[2]) ibidem, pag. 64.
[3]) Jahresbericht d. gesamt. Med. 1894.
[4]) Charité-Annalen 1885, Bd. X, Pag. 142.
[5]) Die Erkr. d. Nieren. Pag. 39.

produkten, den Toxinen, zuzuschreiben.“ Bollinger[1]) meint, dass toxische Ermüdungsprodukte, die durch die Muskelarbeit auftreten, die direkte Ursache jedes Anfalles seien (bei Hämoglobinurie nach Anstrengung), sie wirken zerstörend auf die roten Blutkörperchen. Prior[2]) ist der Ansicht, dass die Hämoglobinurie überhaupt in allen Fällen durch toxisch wirkende Körper erfolgt: „Es unterliegt keinem Zweifel, dass in allen Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie durch die Kälteeinwirkung oder Muskelanstrengung irgend eine Schädlichkeit gebildet wird, welche Hämoglobinämie bedingt; höchst wahrscheinlich, dass es eine Noxe chemischer Art ist, welche sich hier rasch bildet und toxisch wirkt“ (analog der Wirkung des Kalichloric., Toluylendiamin etc.). Endlich erscheint mir die Thatsache nicht unwichtig, dass bei Rindern und Schafen eine selbständige endemische Hämoglobinurie vorkommt. Sie wird durch einen Hämatokokkus bedingt, der in den roten Blutkörperchen sitzt und mit Löfflerscher Methylenlösung färbbar ist.[3])

Um das periodische intermittierende Auftreten der einzelnen Anfälle zu erklären, kann man, glaube ich, sich auch folgenden Ueberlegungen hingeben. Auf den Organismus eines an paroxysmaler Hämoglobinurie erkrankten Individuums haben irgend welche Noxen in der Weise eingewirkt, dass sie das Gewebe spez. das Blut schwer geschädigt, gegen verschiedene Einflüsse weniger resistent gemacht haben. Die einzelnen Noxen dürften je nach ihrer Art und je nach Individualität des Organismus verschieden lange Zeit brauchen, bis eine kumulative Wirkung eintritt, und dann genügt eine Ursache, die auf einen normalen Organismus keinen Einfluss hat, um einen Anfall hervorzurufen. Auf diese Weise könnten wir uns in manchen Fällen erklären, warum eine gewisse Zeit hindurch die Anfälle sich immer mehr und mehr häufen, die Pausen zwischen zwei Anfällen immer kleiner werden: die Noxen entfalten

[1]) Chvostek. Pag. 31.
[2]) ibidem. Pag. 6.
[3]) Senator, Die Erkrankung der Nieren. Pag. 37.

immer mehr und mehr ihre Wirkung, der Organismus wird weniger und weniger gegen äussere Einflüsse widerstandsfähig. Die Noxen selbst können in den Organismus mit verschiedenen Infektionskrankheiten gelangen. Sie brauchen, solange sie noch schwach sind, ihre Anwesenheit in dem Organismus noch nicht zu verraten. Ein gewisse Aehnlichkeit in dieser Beziehung finden wir bei einigen anderen Krankheiten, z. B. Tetanie, Tetanus und Eklampsie der Schwangeren. Tetanie entsteht auch im Anschluss an akute Infektionskrankheiten (Scharlach, Masern, Typhus, Variola u. a.), Darmaffektionen (Ewald) und in gefolge von Intoxikationen (nach Vergiftung mit Ergotin, Chloroform, Alkoholismus). Alle Erfahrungen sprechen für die Wirksamkeit einer toxischen Substanz bei Tetanie (Strümpel, Leube). Trotz des Vorhandenseins eines Virus im Organismus treten hier die Anfälle, meistens erst nach verschiedenen äusseren Einflüssen auf und können fast immer in anfallsfreier Zeit durch Druck auf grössere Arterien und Nervenstämme künstlich hervorgerufen werden. — Trousseausches Phaenomen.) Dem eigentlichen Anfall gehen gewöhnlich, wie auch bei der paroxysmalen Hämoglobinurie, gewisse Prodromalerscheinungen voraus, die einige Stunden dauern können. Bei längerer Dauer der Krankheit können die Pausen zwischen zwei Anfällen immer kleiner und kleiner werden, wie in dem Fall von Ewald[1]), in dem die Anfälle im Anfang der Krankheit ein Mal im Monat kamen, nach 11 Monaten aber jeden Tag auftraten. Bei der Eklampsie der Schwangeren, wo es sich meistens um eine urämische Intoxikation handelt, werden die Anfälle mit der Zeit auch häufiger und entstehen meistens auch durch äussere Einflüsse: Reizung der Genitalien, innere Untersuchung, Katheterisieren etc. Die Aehnlichkeit zwischen diesen Krankheiten, besonders zwischen Tetanie und paroxysmaler Hämoglobinurie im Auftreten der Anfälle, Aetiologie (vorangegangene Infektionskrankheiten), Vorhandensein der Prodromalerscheinungen, häufigerem Auftreten der Anfälle

---

[1]) Berl. klin. Wochensch. 1893. No. 22. Pag. 531.

mit der Zeit, spricht dafür, dass wir es bei der paroxysmalen Hämoglobinurie, wie bei Tetanie mit irgendwelcher toxischen Substanz zu thun haben, deren Wirkung nicht immer ausreicht, um einen Anfall auszulösen, sondern die vielmehr noch einer veranlassenden Ursache hiezu bedarf.

Ich glaube, man kann sich der Ansicht Leubes[1]) anschliessen, welcher meint, „dass durch Krankheiten, wie Syphilis vor allem, tiefe und schwere Eingriffe in das Blutleben zu Stande kommen und dadurch die Verbindung des Hämoglobins mit dem Stroma der roten Blutkörperchen eine losere werden kann, sodass in solchen Fällen dann Gelegenheitsursachen höchst unschuldiger Natur, welche für die Gesundheit normaler Menschen vollkommen bedeutungslos sind, genügen, um die Abscheidung des Blutrotes vom Stroma der Blutzellen perfekt zu machen und Hämoglobinämie resp. Hämoglobinurie zu erzeugen."

Was die Therapie der paroxysmalen Hämoglobinurie betrifft, so richtet sie sich zuerst nach der Aetiologie. Die von Murri, Ehrlich und Köster beschriebenen Fälle, wo Lues vorlag, und der Fall von Heinemann mit Malaria zeigen, dass antiluetische Kur resp. Chinin zur Anwendung kommen müssen. Ausgehend von der Vorstellung, dass ein Anfall bei der paroxysmalen Hämoglobinurie durch abnorme Kontraktion der peripheren Gefässe ausgelöst wird, nimmt Chvostek[2]) an, dass „durch alle jene Mittel, welche eine derartige abnorme Kontraktion verhindern oder eine bereits bestehende zu lösen vermögen, ein Einfluss auf das Auftreten und den Verlauf der Anfälle gewonnen werden muss." Er gab seinem Kranken Amylnitrit in den verschiedenen Stadien des Anfalles zum Einatmen und kam zu folgendem Schluss[3]): „Sie (die Versuchsergebnisse) zeigen, dass es gelingt, durch Mittel, welche energische und rasche Erweiterung der Gefässe herbeizuführen vermögen, den Paroxysmus so zu beeinflussen, dass, wenn die Anwendung

[1]) Kömpel, Hämoglobinurie in Folge von Infektionskrankheiten. Dissert. Würzburg 1894.

[2]) Ueber das Wesen der paroxysm. Hämogl. pag. 81.

[3]) ibidem, pag. 83.